د. عبدالمتعال فودة

Clinical pharmacology lecture
General principles
Factor affecting Drug Response
Lecture "4"

تفريغ المحاضرة "4"

. الحالة الرابعة اسمها Acetylator phenotype معناها ايه ؟
هشرحلك كده موضوع بسيط أوي هيفهمك كل حاجة " عندنا فصيل كبير
من الأدوية بيحصله Metabolism في ال liver بتفاعل اسمه Acetylation
طيب ايه أشهر دوا عندنا بيحصله Metabolism بال Acetylation ؟
دوا مثلاً اسمه Isoniazide ، ال Isoniazide دوا هتاخده بشبتر ال chemotherapy
وهتعرف انه احنا بنستخدمه لعلاج ال TB
هذا الدوا اللي اسمه Isoniazide من أشهر الأدوية اللي بيحصلها Metabolism بال liver
بواسطة ال acetylation ، كويس كده ؟؟

تفاجئنا انه لو حضرتك أخدت الكرة الأرضية هتلاقي شعوب ودول كاملة عندها ال Rate of acetylation ده ← Rapid
نسميهم ← Rapid acetylator يعني بيكسرو الدوا بسرعة

وشعوب من الكرة الأرضية تلاقي ال Acetylation عندهم بطئ نسميهم ← slow acetylator

طيب Rapid أو slow ، هو ده مرض يعني ؟ قالك لأ ، ده genetic variation
الشعوب تختلف عن بعضها في ال Rate of acetylation لكن دول مش مرضى
طيب أومال المشكلة هتيجي منين ؟ المشكلة هتيجي والتفرقة هتيجي من انك
لو كتبت Isoniazide للعيانين دول سواءً Rapid أو slow مؤكد ده
مش هيبقى زي ده ، ال Rapid في تفاعله مع الدوا غير ال slow
طيب نفصل أكتر ، بص كده ال Isoniazide ده هنفرض إني مرة أديته لواحد
slow acetylator يعني كان ال Rate of acetylation عنده بطئ جداً وانت
أديته Isoniazide ← النتيجة ايه ؟ النتيجة انه ال liver عنده مش قادر يعمل Metabolism
للدوا ، أو بيعمل Metabolism بس بطئ جداً ، طيب النتيجة ، انه الدوا هيتراكم
في الدم ، أصل ال liver بطئ مش قادر يعمل Metabolism لل dose اللي انت
أديتها ، فمعظم الدوا يتراكم في الدم

VISIT…

LANZAROTE Caliente.COM

طيب ايه، اللي هيحصل ، بيقولك الدوا بقا لما يتراكم بالدم ، الدوا ده تركيبه شبه Vit B6
الدوا هيعمل competition مع vit B6 " Pyrodoxin" وايه اللي هيحصل ؟
بيقولك مهو ال pyrodoxin ده كان مهم جداً لل neurons وال nerves ،
أعصابك محتاجه ل vit B6
طيب ولما الدوا يتحوش في الدم ويتخانق مع vit B6 يقوم يحصل بينهم competetion
و antagonism النتيجة ان جهازك العصبي ميعرفش يستفيد من vit B6 لأن الدوا
نازل خناق فيه في النهاية بيحصلك حاجة اسمها neuropathy
يعني التهاب أعصاب ، تلاقي المريض اللي عنده slow acetylation لما ياخد ال Isoniazide
لفترة جاي ويقولك يا دكتور أنا ايدي بترعش وعيني مزغللة وأنا ماشية عاملة الدنيا
تبلف فيه وهاقع "هقع" كل الأعراض دي ، أعراض neurogenic تبقى عارف
انزاي لأن الدوا اتخانق مع Vit B6 وعمل ال competetion ده
والحل ايه ح الحل انك تدي الدوا مع vit B6 ، حاول ان روشتتك دايماً لو هتكتب
الIsoniazide اكتبه مع vit B6 ليه؟ قد يكون العيان slow acetylator
فانت تحسباً تبدي vit B6 تحسباً عشان الدوا ميروحش يتخانق مع vitB6 اللي
موجود عند العيان فأنا بأعطي زيادة من بره، عشان أضمن ان العيان ميحصلوش neuropathy

طيب تعال نعكس ، اديت Isoniazide المرة دي لعيان Rapid acetylator ، كان ال
Rate of acetylation عنده سريع جداً ، ايه اللي ممكن هيحصل ؟
اللي هيحصل انه حضرتك اديت الدوا فال liver بيكسر الدوا بسرعة عند الناس دول
فانت هتضطر تزود ال dose ، كل ما تزود ال dose ال liver عمّال بيكسر الدوا بسرعة
النتيجة هتتراكم في ال liver حاجة اسمها waste Metabolite
يعني ال Metabolite بتاعت الدوا ، يعني الدوا عمّال يتكسر وال liver مش لاحق
يتخلص منه ، فال Metabolite عمّاله تتكوم في ال liver ولما تتكوم ال Metabolite
في ال liver ال Metabolite دي toxic تعمل liver injury "liver damage"
يبقى الشخص اللي عنده Rapid acetylation لو أخد ال Isoniazide ، ال liver
هيشتغل بسرعة ، يتراكم الدوا ، الدوا يعمله liver damage طيب هل دي ليها حلول عندنا
لأ ، حلها انك تقلل ال dose لو شكيت ان العيان عندك Rapid acetylator
مش تزود ال dose يعني

طيب هنعرفهم ازاي ؟ انت كدكتور مثلاً كتبت Isoniazide للعيان بتاعك
افرض ان العيان قالك يادكتور أنا باخد العلاج بتاعك بقالي شهر من بقالي فترة
كده ببص بالمراية عيني لونها أصفر ، أصفر دي يعني Jaundice
طيب ولقيت عندي Pain في ال Right hypochondria يعني جنبي بيوجعني
وبيجيلي اسهال واسهال وبطني بيوجعني ، الله ، الأعراض دي كلها ليها علاقة
في ال liver و انت تشك ان ال liver حصله damage يبقى العيان
ده كان Rapid acetylator

طيب تعال نشوف العكس ، عيان بعد شهر جالك وقالك يا دكتور أنا عيني بتزغلل وايدي
بتترعش ومش عارف أمشي و تيجي تعمل اختبارات لل Reflex تلاقيها Reflex
بطيئة يبقى العيان ده كان slow acetylator وحصله neuropathy من الدوا

طيب هل كل الأدوية اللي عندك ممكن تعمل مشاكل مع الناس على حسب هل هو slow أو Rapid
لأ ، فصيلة وحدة من الأدوية اللي بيحصلها Metabolism بال Acetylation وأنا اديتك
أشهر مثال عندك اللي هو ال Isoniazide

في مثال تاني عندك ، في دوا تاني اسمه Hydralazine "ال Hydralazine ده دوا بيحصله
Metabolism برده بال acetylation ، لو انت اديته لعيان slow acetylator
هيتجمع ال Hydralazine في دمه ويتراكم في الدم ، لأن هو slow acetylator
ال liver مش قادر يعمله Metabolism ولما يتراكم في الدم هيعملك أعراض هنبقى
نشرحهالك اسمها SLE like syndrom "الذئبة الحمراء"
الدوا ده في عيان ال slow acetylator هيعمل أعراض شبيه لأعراض ال SLE
متقولش ان الدوا عمل SLE ، هو هيعمل SLE like syndrom تلاقي العيان مثلاً
يحصله احمرار تحت جفون عينه وفي وجهه حوالين ال periorbital area كما لو كان
عنده SLE وجايز يحصله arthritis وجايز يحصله أعراض شبيه لل SLE

ده كده تكلمنا على أربع أمثلة لحاجات تعمل مشكلة مع Genetic errors
أدوية معينه

لاحظ ان كل حالة من ال genetic defect هتكون المشكلة مع دوا فلاني، مش مع كل الأدوية
يعني ال pseudocholine esterase difficancy مشكلتها مع ال Succinyl choline

← طيب ال G6PD difficancy مشكلته مع الأدوية ال oxidizing زي ال nitrate وال Sulfa

← ال Thiopurine methyl Transferase difficancy العيان مشكلته مع ال 6MP وال thiopurine drug

← ال acetylator phenotype مشكلته مع الأدوية اللي بيحصلها Metabolism بال acetylation
زي ال Isoniazide وال Hydralazine وعندك list كده، كم دوا كمان في
الكتاب على ايدك اليمين في مربع غامق كده

ندخل بقا على ال genetic condition يعني العيان عنده genetic error أو defect
بس المرة دي مفيش كارثة، المرة دي العيان هياخد الدوا، كما لو كان مبياخدش حاجة
يعني انت عمال تعطي High dose والعيان يقولك مش حاسس بحاجة
ولا كأنه بيستفيد من الدوا

ناخد أول مثال ← الحالة اللي بيسموها Resistance to cumarine anticoagulant
ايه الأول cumarin ؟ ده فصيل مشهور جداً من الأدوية ← Anticoagulant المنع التجلط
بتاع الدم أو بيزود السيولة الناس بتسميها بالعربي أدوية السيولة
طيب ال Cumarine دي عيلة، إنما في دوا شهير جداً بالعيلة اسمه warfarine
ال warfarin هتسمع منه في شابتر ال blood
طيب ايه معنى Resistance to cumarine معناه ان في بعض الناس بياخدو
ال cumarin أو ال warfarine، وجسمه مقاوم للدوا مبيحسوش بالدوا ولا كأنه
بياخد الدوا، طيب هو جسمه Resistance ليه ؟ هو كده genetic عنده
genetic mutation، جت منين ال Mutation يعني ايه اللي حصل بالظبط فسرلي
هقولك حاضر، عنيا ..
حضرتك عندك ال liver بيصنع ال clotting factor 1972 (2، 7، 9، 10)
بمساعدة انزيم لازم يكون في ال liver اسمه vit k epoxide Reductase

كويس كده يا بطل، ركز الله يخليك، ال liver عندك بيصنع ال clotting factor 10,9,7,2
بمساعدة ال vit k epoxide Reductase

طيب ال warfarin الدوا اللي انت عارفه أهو ، أصلاً بيعمل سيولة في الدم أو Anti coagulation
ازاي؟ انه بيروح يضرب ال vit k epoxide Reductase ببساطة شديدة يبقى الدوا
الميكانزم بتاعه كله قايم على انه يضرب الانزيم ده ← vit k epoxide Reductase
لما يضرب الانزيم ده يقوم ال liver معادش قادر يصنع ال cloting factor (1972)
يقوم العيان يحصله سيولة في الدم ، ده اللي الدوا بيعمله ، ده اللي احنا عايزينه ، يعني
احنا أحياناً بنبقى عايزينه نزود سيولة الدم في الدوا اللي اسمه Warfarine

طيب ايه اللي حصل، فوجئنا ان بعض الناس بياخد ٢٠ ضعف ال dose بتاعت ال Warfarine
ومبتجيبش نتيجة ، يعني أنا لو أخدت قرص سدال warfarine يضرب الانزيم vit k epoxide reductase
وتجيلي سيولة في الدم ، في شخص ما بياخد ٢٠ قرص في اليوم وال liver شغال زي الفل
وال cloting factor زي الفل ومفيش سيولة حصلت ولاحاجة ، كأن جسمه مقاوم
لل warfarine ، طيب المقاومة دي جت منين ؟ قالو ليها سببين

① إما أن العيان ده عنده Upnormal vit k epoxide reductase ال warfarine مش قادر
يضربه ويعمله Inhibition لأنه حاجة Upnormal

② أو العيان عنده another enzymes شبه ال vit k epoxide reductase
شغالين ، يعني ال warfarin راح ضرب ال enzyme وفي انزيمات أخرى Isoenzyme
شغالة بديلاً عنه في ال liver اعتمد عليها وكون cloting factor وبالتالي انت كأنك
بتنفخ في قربة مقطوعة 😅
يعني انت عمال تدي الدوا ويروح يعمل inhibition لل enzyme وال liver عمال يستخدم
انزيمات أخرى لصناعة ال cloting factor فـ النتيجة العيان بيحصلوش سيولة في الدم
بنسمي الحالة دي Resistance to warfarine والحالة دي موجودة مش نادرة
ولا حاجة

طيب ندخل على مثال تاني، ان شاء الله لما تروح تدرس طب أطفال بعدين هيقولولك ان في
حالة اسمها Rickets "الكساح" كلمة عامة تشمل حاجات كتير أووي
من ضمن حالات الكساح ، عندك نوع اسمه ⇐ vit D Resistance Rickets
يعني ايه؟ هو أصلاً غالباً ال Rickets بتعالج بـ Vitamine D
يعني أنواع كتيرة من ال Rickets هتبقى قضيتها Vitamine D

وأنا بعالجه ب vit D وخلصت ، إنما بعض الأطفال اللي عندهم genetic defect
تحديداً على ال X chromosome ، يعني الطفل ده عنده جين ناقص، الجين ده على ال X chromosom
فـ بيسموه X linked diseas ، الجين الناقص ده خلى الولد ده يجيله كساح وهذا الكساح لا
يستجيب لل vitamin D ، الله أومال الحل ايه؟ الحل حاجات تانية ، إنما vit D
مش هيجيب نتيجة معاه مهما هتدي Higher dose مش هيجيب نتيجة معاه
هنعطي بقا another variant of vit D ، وهنتصرف بحاجات تانية كتير ، هنديله فوسفات
و vit D variant وحاجات تانية كتير ، المهم نقدر نسيطر على الحالة ونبقى عارفين ان الطفل
ده مش هيتعالج ب vit D العادي

طيب لو جالك سؤال ، تقولي ايه Vit D Resistance Rickets ← Is Due to ?
ويخيرك ، اختار كلمة genetic defect ، أصله هيقولك بالسؤال يا ترى الأطفال
اللي عندهم vit D Resistance Ricket مبيستجيبوش ل vit D ليه؟ القضيه ، قضيه
genetic defect جين ناقص على ال X chromosome عامل القضية دي

طيب الحالة التالتة : انت عارف ان العين عندنا لما بنحب نعمل pupil dilatation
ونعمل Mediriasis ، احنا عندنا قطرات كتير بتعمل Mediriasis
بعض العيون خصوصاً الغامقة ، سوادها غامق بقا ، كل ما يزيد سواد العين
بتبقى More Resistance لل Mediriatic ، بتبقى عايزة جرعة أكبر من
ال Mediriasis عشان يحصل Mediriasis وكل ما العين تكون لونها فاتحة أخضر
ولا أزرق بتبقى حساسة أكتر لل Mediriatic ، هتحط Mediriatic قليل أوي
تلاقي العين استجابة بسرعة ، طيب لو سألتني وده ناتج من ايه
هقولك والله genetic ده genetic variation بين الناس ،
يبقى انت أخدت كده 7 genetic condition يا بطل
4 منهم بيبقى منها كوارث و 3 حالات تانية مفيهاش كوارث بيبقى منها
genetic variation ، العيان ~~ال~~ لا يستجيب للدوا
وكل دول بيندرجو تحت عنوان ال pharmacogenetic

أرجع تاني أقولك هو احنا بنتكلم في ايه؟ احنا بنتكلم عن factor affect drug Response
العوامل اللي بتخلي عيان يستجيب لدوا وعيان تاني لا يستجيب.

ندخل نكمل بقا بقية ال factor اللي بتغير في ال Response ، ندخل ع عناوينه مهمين أووي أووي عندنا وخصوصاً في امتحان ال written .
عندنا حاجة اسمها Hyporeactivity of drug وعندنا عنوان Hypereactivity of drug
حاول تعمل مابينهم مقارنة "contrast" وانت بتذاكر حاول تحطهم جمب بعض لحسن يجيلك مقارنة مابينهم في الامتحان

* HypoReactivity هتلاقي تحتها عنوان زي Tolerance أو Tachyphylaxis
أو Drug Resistance

* HyperReactivity هتلاقي تحتها Rebound effect أو withdrawal effect

طيب قبل ما أدخل في الموضوعين دول ونقارن بينهم ، عايز ألفت نظرك لشيء مهم هيساعدنا كتير ، اعتبرها قاعدة ، القاعدة دي بتقول ، ان جسمك بيعمل عكس اللي انت بتعمله في الدوا ، اذا أديتني دوا يعمل vasoDilatation كل يوم ، تلاقي جسمي يرد عليه ب vasoconstriction
اذا أديتني دوا يعمل vasoconstriction كل يوم ، تلاقي جسمي يرد عليه ب V.D
يعني دايماً الجسم بيرد عليك ويعمل نوع من التوازن ، نوع من ال compensation يعني
طيب حط القاعدة دي بدماغك وتعال ادخل في موضوعنا

الأول Hyporeactivity : عندنا مصطلح اسمه Tolerance ايه يعني Tolerance
يعني إن ال Response لل drug ؟؟

Response To Drug diminish on succisive administration

يعني المريض يوم ورا التاني تلاقي ال dose اللي انت بتديها معادتش تجيب نتيجة وانت محتاج تزود ال dose تقول كده ؟؟

The original Response could be obtained by Increasing the dose of the Drug

خلاص كده تمام ، فسرلي بقا وأديني أمثلة
هقولك بص ياباشا انت أديت دوا وليكن بينبه B_2 Receptor ، افرض ان
انت أديت B_2 agonist لـ Bronchial asthma

بتلاحظ المريض، أول مرة ياخد ال B2 agonist ارتاح جداً وحصله Bronchodilatation
هايلة، ومع الوقت يبتدي العيان يقولك يا دكتور انت كاتبلي البخاخة دي بالليل بس
طيب معادتش تجيب نتيجة، تقوله طيب خليها مرتين، بعد شوية يقولك
معادتش تجيب نتيجة تقوله خليها تلات مرات
الله، انت عمال تزود ال dose كل يوم على أمل انك تاخد ال Response الأولانية
طيب ايه اللي حصل، لو انت حبيت توصف هتقول أصل العيان حصله
↳ Tolerance to the B2 agonist
بدأت ال Receptor عنده تتعود على ال B2 agonist ويحصلها Tolerance
وال Tolerance ده بياخد شهور عشان يحصل
واذا حصل بيوم وليلة يعني حصل Too Rapid هتقولش عليه Tolerance
تقول عليه حاجة اسمها Tachyphylaxis

يبقى أنا عندي مصطلحين، الاتنين هما زي بعض واعتبرهم حاجة واحدة
الفرق بينهم في زمن الحدوث
⇐ Tolerance و Tachyphylaxis الاتنين معناهم واحد ومعناهم
diminish Response to the Drug on succisive administration
and the original Response could be obtained by ↑↑ the dose

بس ال Tachyphylaxis معناها Acute tolerance، معناها حصلت بين يوم وليلة

والنبي خد بالك سؤال MCQ لو قالك Rapid diminish يبقى Tachyphylaxis
متقولش Tolerance

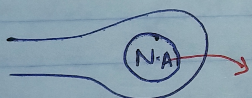
طيب ياترى تفسير الكلام ده ايه ؟؟ ايه اللي خلا ال B2 Receptor يحصلها Tolerance
ايه اللي خلا ال Receptor كل ما تنبه يحصله Tolerance
أرجع أقولك ارجع للقاعدة اللي قولتهالك مش قولتلك انه حيحصل بيحاول يعمل
عكس اللي انت بتعمله بالدوا، فأنا كل يوم عمال أنبه ال Receptor
النتيجة ايه ؟ تعالى نشوف الميكانزمات اللي ممكن تكون حصلت

① ممكن حصل مع الوقت change في شكل ال Receptor، الشكل ده يعني شكل
وبنية ال Receptor حصله conformational change

و ممكن مع الوقت من كتر ما الدوا بيعمل stimulation لل Receptor كل يوم كل يوم
ال Receptor زعل منك وبدأ شكل ال Receptor يتغير و يجي الدوا يربط
في المكان اللي بيربط فيه، ال Receptor يقوله آسف والله المكان اتغير
الدنيا تغيرت معدناش زي مبارح وده بيسموها Receptor desensetization
يعني أصبح ال Receptor ⇐ Insensetive أو معادش بيستجيب للدوا

② ممكن يحصل بقا حاجة تانية، افرض هما كانو 100 Receptor وانت بتشتغل
على ال 100، بكرة يبقو 90، بعده يبقو 80، ،، 70 وهكذا
ال number of Receptor بيقل، ايه اللي بيحصل ،، الخلايا بتزعل منك
كل ما انت بتنبه الجسم بالدوا تقوم الخلايا تقولك انت هتوجع دماغنا ليه
تقوم عامله حاجة اسمها endocytosis لل Receptor
هتقول ال Receptor ياااه البنيآدم ده متعب جداً كل يوم ياخد دوا ينبهني
شغلانه بقا و CAMP طالع ونازل، شغلانة
الجسم يقولك والله ما أنا لاعب، هم 100 ريسبتور خليهم 90
يا عم خليهم 80 ... ده بنسميه Down Regulation
يعني ال number of Receptor بيقل كل ما انت تدي الدوا لأن جسمك
بيزعل منك.

③ التفسير التالت يكون حصل حاجة بيسموها exhausting of the Mediator يعني ايه؟
خد مثلاً عندك دوا زي ال Amphetamine
درست بال ANS ان ال Amphetamine بيروح



يطلع ال (NA) Noradrenaline من ال Nerve ending
ويمنع ال uptake بتاعه

طيب ايه رأيك بقا ان انت بتدي Amphitamine كل يوم كل يوم للعيان
يقوم العيان يقولك معادش بيجيب معي نتيجة
عارف ايه اللي حصل؟ ال NA بدأ ايه؟ معادش بيتكون بال nerve ending
زعل منك ؟ ليه؟ لأنه بيخرج ويتراكم ومش قادر يرجع

الله، أمال الجسم بيجيب NA منين يعني، هي كوبانية مفتوحة ؟ أبداً
ال NA مش هيقدر يرجع يقوم ال Nerve ending يخلص منه ال NA

ومعادش ال Amphetamine يجيب نتيجة معاك ، تدي Amphetamine الأعصاب تقولك آسفين والله مش لاعبين ، معادش عندنا NA روح شوفلك شغلانة تانية

احنا مازلنا بنحاول نفسر نظرية ال Tolerance

٤ ولكن يكون اللي حصل حاجة تانية بيسموها Pharmacokinitics Tolerance
يعني حصل حاجة على مستوى ال Pharmacokinetics ، عندنا مثال شهير جداً
مثلاً الناس اللي بيشربوا ال ethanol " الخمور " تلاقي الشخص اللي أول مرة يشرب خمور ، تلاقي أول ما شرب ويسكي جابت معاه نتيجة تلاقيه انسطل وعمل فضايح في الشارع ، والشارع كله عرف انه شرب ويسكي
مع الوقت يقولك ده أنا خبرة ، ده أنا أشرب البحر ، أشرب المحيط
طيب يا ابني ايه اللي حصلك ، يقولك أنا تعودت بقا ، عارفين ايه اللي حصل ؟
ال ethanol لما تشربه كل يوم يبتدي ال liver يسرع ال Rate of metabolism
كل يوم يبقى ال Rate أسرع من اليوم اللي قبله ، ف أول مرة العيار خد ethanol كان له جديد على الجسم ، ف قعد ال ethanol في دمه 24 ساعة انسطل ، إنما تاني مرة بقا ال liver يبتدي يقولك خد بالك بقا
الود ده خمورجي واحنا مش هنسكت على اللي بيحصل
طيب ، اشرب وأنا هكسر أسرع ، ف يقوم الشخص اللي بيشرب ده يضطر يزود الكمية
يقولك أنا معادش بيجيب معايا نتيجة ، الحاجة اتغشت يعني كل حاجة اتغشت في البلد حتى الويسكي اتغش ، كنت بالأول أشرب كاسة اتسطل ، دلوقتي محتاج أشرب عشر كاسات عشان اتسطل ، تقوله يا ~~[illegible]~~ أصل متغشش ولا حاجة ، ده هو ال liver اللي بدأ يزود ال Rate of Metabolism يوم عن التاني عن التالت عن الرابع لأن ال ethanol هو نفسه بيروح يعمل ← Induction ← لل liver enzyme
وده السبب
قد يكون ده سبب ال Tolerance

طيب يا باشا في نوع بقا أخير ومش مهم أوي بالنسبة لأ ، اذا انت حبيت متذاكروش أوي مش قضية
٥ نوع نفسي بقا ، اسمه ← Behavioural Tolerance
يعني حاجة كده Psychogenic

ايه بقا ال behavioral Tolerance ؟ يعني عيان كتبتله مثلاً حاجة psychoactive
يعني دوا له علاقة بال brain ، مثلاً عيان كتبتله حاجة تقلل ال Motor activity
كان عنده مشكلة بغض النظر عنها ، إنما انت احتجت تكتبله دوا تقلل ال
Motor activity ، ممكن مع الوقت يحصل Tolerance تلاقي العيان الدوا معادش
بيقلل ال Motor activity طيب يا ترى حصل ايه ؟
ده ال brain بدأ يعلم نفسه ويبتدي يتعود على overcome the drug activity
يبتدي المخ يزود ال Motor activity بينه وبين نفسه كده، نوع من أنواع التعلم الذاتي
ليس ليها علاقة لا ب Receptor ولا ب Metabolism ولا بغيره ، دي حاجة
حصلت through learning ، ال brain بيعلم نفسه انه يتخطى تأثير الدوا
والله عايز تعرفها خير، عايز تطنشها خير
إحنا تعرفلي الأربع ميكانزمات الرئيسية بتوع ال Tolerance وما قبل ذلك

لو أنا جبت أسألك ⇐ ⇐ How to Overcome Tolerance

ازاي تدي دوا كل يوم وميعملش Tolerance
ملهاش غير حل واحد عشان ميحصلش Tolerance ، ملهاش غير حل واحد يا بطل
انك تعمل حاجة اسمها Drug Holiday أو Drug Free Interval

يعني حضرتك متديش الدوا عمال على بطال ، متديش الدوا كل يوم كل يوم كل يوم
عندنا مثلاً مثال شهير جداً بال cardio ، أدوية اسمها Nitrate "" ال Nitrate
دي أدوية بنعالج بيها ال Ischemic heart disease ، لما أروح لل cardio هقولك
لو أديت ال nitrate كل يوم الجسم يعمله Tolerance ، معادش تجيب نتيجة
ويومها انت هتسألني بالكاردية وتقولي طيب والحل ، سيب المريض تعبانا ده
يموت ؟ هقولك لا، الحل انك متديش Nitrate كل يوم كل يوم

ولو عايز تديها كل يوم يبقى تديها لمدة 12 ساعة فقط وال 12 ساعة التانيين ، أدي
دوا تاني ، يعني ميبقاش ال Nitrate صباحاً ومساءً كده الجسم هيتعود عليه
ويحصل Tolerance ، لا خلي ال Nitrate مثلاً الصبح ودوا تاني بالليل
كده بتكون أديت للجسم فرصة انه ينسى الدوا ، عشان ميتعودش عليه وال Receptor
متزعلش منك

ندخل بقا على العكس Hyperreactivity ده اسمها عكس ال Tolerance
هقولك قصة بسيطة كده هتفهمك كل حاجة ، أنا مش قولتلك في أول الكلام انه حيعمل بيعمل
عكس اللي انت بتعمله بالدوا واتفقنا ان انت لو بتعمل يمينه حيعمل بيقولك شمال
طيب لما انت اديت دوا بيثبط ال Receptor كل يوم كانت النتيجة ايه ؟ النتيجة
Tolerance صح ، حيعمل زعل مثلاً وال Receptor عددها قل وكله زعل مثلاً
طيب تعال نعمل العكس ، تعال نيجي على ال Heart مثلاً وندي Beta Blocker (BB)
blocker ← المرة دي مبشغلش ، طيب تخيل انك بتقفل ال Receptor كل يوم
تكون النتيجة ايه ؟ اوعى تقول Tolerance ، لأن ال Tolerance تحصل نتيجة انك بتنبه
ال Receptor ، إنما لو انت اديت blocker الموضوع مش Tolerance بقا
ده هيحصل ظاهرة عكس ال Tolerance ، هتبتدي ال Receptor بردو تزعل مثلاً لأنك
بتقفلها كل يوم ، عارف النتيجة ايه، تقوم عدد ال Receptor يزيد ↑ ↑ ↑
و الجسم يرد عليك ويقولك الله ، انت عمال تقفل ال Receptor كل يوم ، طيب أنا هزود العدد
زيادة العدد يا بطل اسمها up Regulation وال Receptor هيبقى more sensetive
حساس أكتر وهيبقى شكله حساس أكتر وال Mediator هتتراكم ، تتراكم ليه
لأنك تاقل ال Receptor ومعطله وال Mediator تتراكم في ال tissue
طيب والنتيجة ؟ النتيجة ان العيان طول ما بياخد ال Blocker ، ال Receptor عمال عددها
يزيد وال Mediator تتراكم وهو مش حاسس ، العيان ده مش حاسس بحاجة طول ما بياخد
ال Blocker ، و انت ممشيه على BB بقاله سنين وهو مزاجه حلو وماشي
إنما هيبان عليه البلوة والكارثة امتى ، لو بطل هذا ال blocker فجأة
يعني لو حصل sudden stopped ، أول مايحصل sudden stop لل BB
العيان بقا مكانش واخد باله ان ال Beta Receptor اللي بال heart عددها زاد
وال Mediator متحوشة بقالها سنين ، ده الراجل بقاله ٣ سنين بياخد ال BB
و ال Mediator متحوشة وال Receptor بقا عدده 10,000 ...
النتيجة ان شوية ال adrenalin الصغيرين اللي في دمه ، اللي هما كانوا ماشيين طبيعي
أول ما العيان يبطل ال BB ، يقومو رايحين على ال Beta Receptor يلاقو عددها زايد
يقومو عاملين sever tachycardia و sever arrythmia والعيان ده جايز يروح فيها
يبقى حكاية بقا ان عيان كان ماشي على دوا blocker for long time
وبعدين بطل الدوا فجأة فحصلتله أعراض أو الأعراض اللي كانت عنده
رجعتله At Intensive degree تسميها Hyperreactivity أو Rebound
أو withdrawal symptom أعراض انسحابية

يبقى تاني يابطل يعني ايه Hyperreactivity ، يعني ايه Rebound هنقولها بالانجليزي بقا

Recaring (عودة) at intensive degree of the symptom for which the drug was given

يعني أفسر تاني ، يعني حضرتك كنت بتدي BB للعيان عشان عنده Tachycardia في الأصل
مشي على ال BB سنتين ، تلاتة كان كويس
فجأة بطل ال BB تقوم ال Tachycardia راجعة ، بس ال Tachycardia تقوم راجعة
أسوأ من الأول ، أهو أسوأ من الأول دي اسمي Rebound

يبقى نقول تاني أهو Recaring at intensity degree of the symptom for which the Drug was given

* اذا الأعراض دي رجعت وحصل Rebound وجت معاها أعراض جديدة مكانتش موجودة
يعني حاجات جديدة أضيفت كمان يبقى نيتقل الاسم من Rebound إلى withdrawal
يبقى withdrawal أخطر من كلمة Rebound

- Rebound معناها الأعراض الأصلية اللي كانت عند العيان رجعتله أسوأ من الأول
- withdrawal معناها الأعراض الأصلية رجعت أسوأ من الأول ومضاف اليها أعراض أخرى لم تكن موجودة .

أدليلك أمثلة تانية غير ال BB
• مدمن مخدرات opium " opioid " وراح بطل المخدرات اقتنع أو حد منعها منه
أو اتقبض عليه مش قصتنا ، إنما هو بطل وبطل فجأة
بطل فجأة دي يقوم مش تسمع بقا يقولك العيان بيدخل في أعراض انسحابية يعني withdrawal effect

طيب هل هنا Rebound ولا withdrawal ؟

تعال نفصل ، لو كان العيان بيشرب المخدرات عشانه مكتئب ، ربعدين لما بطل مخدرات الاكتئاب رجعله تاني ، يبقى اسمها Rebound

طيب لما تقلل المخدرات الاكتئاب رجعله تاني ومزاجه بقا وحش ومضاف اليها كمان انه بدأ يخبط راسه في الحيطة وعايز يقتل الناس في الشوارع يبقى اسمها withdrawal

withdrawal → Recaring at intensify degree of the symptom for which the drug was given + new ~~addtional~~ additional symptom

هوصيلك توصية والنبي ياشيخ أبوس ايدك لو عيانه ماشي على أي blocker لفترات طويلة وانت قررت توقف ال blocker لأي غرض ميبقاش فجأة ، يبقى gradual withdrawal على مهلنا ، لما نيجي نبطل أي دوا والنبي بلاش نعمل الحركات اللي بنسمعها دي تقوم قايل للعيانه الدوا ده مش شايلك نبطله فوراً ، أهو كلمة فوراً دي هتعمل withdrawal أو Rebound
ماشي يبطل الدوا ، لكن يبقى على مهلنا بالراحة عشان متحصلش الظاهرة الغريبة دي .

← عندك في الكتاب بقا ، أمثلة مجمعها من المنهج ، يعني وانت ماشي بالمنهج كده ، هتلاقي أمثلة كتير لأدوية بيقولك إوعى توقف الدوا ده sudden
مثلاً ال BB أنا لسه قايلك ال BB لو أنا ~~مريض~~ أديته لعيانه ووقفته فجأة هيحصل sever tachycardia ، لو حصل sever tachycardia يعني Rebound
لكن لو حصل مع ال sever tachycardia كمان Sever arrythmia ~~ومعها~~ ومعها MI يبقى اسمها withdrawal أعنف من ال Rebound

طيب يا باشا ال Cimitidine ده هتاخده بشابتر ال GIT وهتعرف انه بيقلل ال Hcl ، طيب عيانه ماشي على ال Cimitidine بقاله فترة ومرتاح ومعندوش Hcl وفجأة بطل الدوا يقوم ال Hcl مرتفع فجأة وعامل Hyperacidity يبقى اسمها Rebound

لو عمل Hyperacidity مع ulcer يبقى اسمها withdrawal أخطر

ال Cortisone مثلاً، انت حافظ ان ال Cortisone لو عيان ماشي عليه لفترات طويلة ووقفه فجأة يحصله حاجة اسمها Acute adesonim crisis اللي هنشرحهالك بالتفصيل المحل في شابتر ال endocrine ، طيب.

طيب دوا تاني زي ال warfarine بتاع سيولة الدم ، لو عيان ماشي عليه ووقف ال warfarin فجأة تقوم ال cloting factor ترتفع جداً ويدخل العيان ب thrombosis ← thrombosis catastroph يعني كارثة

وهكذا ، عد بقا انت خمس، ست أدوية غير دول .

ال clonidine مثلاً ده دوا بيوطي فيه الضغط وفاكر لما قولتلك ان ال clonidine من أشهر الأدوية اللي لو العيان كان ماشي عليها ← Don't stop it suddenly وإلا يحصله Hypertensive crisis

هيجيلك يا بطل بآخر السنة سؤال بخمس درجات يقولك كلمني على ظاهرة اسمها Rebound أو كلمني عن ال withdrawal أو ساعات يقولك كلمني عن ال Hyperreactivity of drug واشرحهالي وأديني مدفضلك تلات أو أربع أدوية ممكن تعمل Rebound لو suddenly stop ، أو يقولك اذكرلي خمس ست أدوية Mustn't stop suddenly وقولي السبب ، تقولي كل دوا أهو بيتاخد للحالة الفلانية ولو بتقل suddenly يحصل الظاهرة Rebound " العيان هيجيله كذا "

نشوفك بقا ان شاء الله في الجزء التاني من ال General Principles

ستة أشياء إذا ذكرتها هانت عليك مصيبتك ؛ أن تذكر أن كل شيء بقضاء وقدر ، وأن الجزع لا يرد عنك القضاء وأن ما أنت فيه أخف مما هو أكبر منه ، وأن ما بقي لك أكثر مما أخذ منك ، وأن لكل قدرٍ حكمة" لو علمتها لرأيت المصيبة في عين النعمة ، وأن كل مصيبة للمؤمن لا تخلو من ثواب ومغفرة أو تمحيص أو رفعة شأنٍ أو دفع بلاءٍ أشد" ، وما عند الله خير وأبقى

#لعلي_أفيدك

31-7-2019